

The Effect of ZD 1839 (Iressa[®]) in the Treatment of Refractory Non Small Cell Lung Cancer

Yong Tai Kim, M.D.^{1,2}, Chul Kim, M.D.^{1,2}, Joo Hyuk Sohn, M.D.^{1,2}, So Young Park, M.D.², Soo Young Park, M.D.², Nae Choon Yu, M.D., Ph.D.^{1,2}, Young Sam Kim, M.D., Ph.D.³, Se Kyu Kim, M.D., Ph.D.³, Joon Chang, M.D., Ph.D.³, Kil Dong Kim, M.D., Ph.D.⁴, Kyung Young Chung, M.D., Ph.D.⁴ and Joo Hang Kim, M.D., Ph.D.^{1,2}

¹Yonsei Cancer Center, ²Division of Hemato-Oncology, ³Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine; ⁴Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the efficacy and the safety of ZD 1839 (Iressa[®]) as a 3rd or 4th line chemotherapy regimen in NSCLC patients who are refractory to a previous chemotherapy regimen.

Materials and Methods: Twenty-five patients who were refractory to previous chemotherapy were selected for this study. The eligible patients had an ECOG performance status of 0 to 2, and an appropriate end organ function. ZD 1839 (Iressa[®]) 250 mg/d was orally administered until the patients experienced disease progression or unacceptable toxicity.

Results: Twenty-five patients were analyzed. The median age of the patients was 57 years. The response rate was 12.0% with partial responses in 3 patients. Fourteen patients (56%) remained in the stable disease state and 8 patients progressed. The median overall survival was

9.0 months (95% CI 6.7~11.2). The median progression free survival was 3 months (95% CI 2.2~3.8). Hematological toxicities of grade 3 or 4 neutropenia, anemia and thrombocytopenia were absent. Non-hematological toxicities were grade 2 or 3 skin rashes in 10 (40.0%) patients and 1 (4.0%) patient and grade 3 nausea in 3 (12.0%) patients. No patient failed to continue chemotherapy due to any drug-related adverse events.

Conclusion: The results suggest that ZD 1839 (Iressa[®]) monotherapy is effective and tolerable as a 3rd or 4th line salvage treatment for NSCLC patients refractory to previous chemotherapy regimens. (*Cancer Research and Treatment 2003;35:502-506*)

Key Words: ZD 1839 (Iressa[®]), Non-small cell lung cancer

서론

미국을 비롯한 세계 여러 나라에서 폐암은 가장 흔한 암 사망의 원인이며 국내에서도 암 사망 원인질환 중 제1위를 차지하고 있다. 그러나 폐암은 수술적 절제가 가능한 경우는 전체 환자의 30% 정도로 진단 시부터 이미 진행된 경우가 대부분이기 때문에 전체 환자의 5년 생존율은 18% 정도에 불과하다(1). 비소세포 폐암에서 수술이 불가능한 환자들에게는 차선택으로 현재까지 항암제 치료, 방사선 치료, 또는 항암 방사선 동시 병합치료가 시도되고 있는데, Non small cell lung cancer collaborative group에서 meta analysis로

무작위 비교연구를 분석한 결과 cisplatin을 근간으로 하는 항암 치료가 사망의 위험률을 낮추어 주고 생존기간을 증가시켜 준다는 보고가 있어(2) 진행성 폐암치료에 cisplatin을 근간으로 하는 복합 항암 치료가 표준치료로 이용되고 있다. 이후 taxanes (paclitaxel, docetaxel), vinca alkaloids (vinorelbine), gemcitabine, topoisomerase I inhibitors (irinotecan, topotecan) 등의 신약이 개발되어 비소세포 폐암에 상당한 반응률을 보임(3~6)으로써 이들 약제가 비소세포 폐암 환자에서의 1차 또는 2차 치료약제로서의 가능성에 대하여 많은 임상연구가 진행되고 있다.

최근에 개발된 분자표적 치료제인 ZD 1839 (Iressa[®])는 상피세포 성장 수용체 (Epidermal Growth Factor Receptor)의 세포 내 신호전달 체계 중 tyrosine kinase의 활성을 차단하는 작용을 하는데 이는 다른 항암 치료에 실패한 비소세포 폐암 환자의 치료에 새로운 가능성으로 평가되고 있다(7). 이에 저자들은 expanded access program으로 비소세포 폐암 환자에서 cisplatin 등 항암제에 치료 실패를 보인 환자를 대

Correspondence: Joo Hang Kim, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, CPO Box 8044, Seoul 120-752, Korea. (Tel) 82-2-361-7622, (Fax) 82-2-393-3652, (E-mail) kjhang@yumc.yonsei.ac.kr.

Received September 15, 2003, Accepted December 5, 2003

상으로 3차 또는 4차 치료로 ZD 1839를 투여하여 치료 효과를 분석하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2002년 5월부터 2003년 6월까지 세브란스병원 연세 암센터에 내원하여 병리 조직학적으로 진단 받은 비세포 폐암 환자 중 cisplatin을 근간으로 하는 1차 항암 치료 후 재발하여 salvage treatment에서 반응이 없거나 재발한 환자를 치료 대상으로 하였다. 대상 환자의 선정은 ① 75세 이하인 환자로, ② 조직학적으로 혹은 세포학적으로 확진되고, ③ 활동도는 ECOG 분류로 2 이하이면서, ④ 컴퓨터 단층 촬영이나 신체 검진상 2 cm 이상의 측정 가능한 병변이 있으며, ⑤ 일반 혈액 검사상 백혈구 수치가 $4,000/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판의 수치가 $100,000/\text{mm}^3$ 이상이며 신기능 검사상 혈청 크레아티닌 수치가 1.5 mg/dL 이하인 환자로, ⑥ 조절되지 않는 병발된 다른 질병이 없는 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 IRB 심의 후 모든 환자로부터 서면으로 동의서를 획득한 후 시행하였다.

2) 치료방법

ZD1839 250 mg을 경구로 매일 투여하였다. 약물 투여 후 외래에서 처음 4회는 2주 간격으로 이후는 4주 간격으로 추적조사를 시행하여 질병이 진행할 경우나 심각한 부작용이 있을 경우 치료를 중단하였다. 매 약물 투여 전 혈액 검사를 실시하여 백혈구 수치가 $3,000/\text{mm}^3$ 미만이거나 혈소판 수치가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우는 투여를 1주 연기하였다. 예방적으로 과립구 집락 촉진인자(G-CSF)는 사용하지 않았다.

3) 반응 및 독성평가

매 추적관찰 시 단순 흉부촬영을, 2개월마다 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 측정 가능한 병변의 평가를 시행하였다. 필요 시 PET를 시행하였으며 치료에 대한 반응은 RECIST 기준에 따라 완전관해, 부분관해, 불변, 진행으로 나누었으며 반응률은 전체 대상 환자 중 Iressa[®] 치료 후 완전관해 또는 부분관해가 된 환자의 비율로 정의하였다. 또, 전체 환자를 대상으로 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간을 측정하였다. 무진행 생존기간은 약물투여 시점부터 진행이 확인되는 날 또는 진행 없이 사망한 날까지로 정의하였고 전체 생존기간은 약물투여 시점부터 최종 관찰일 또는 사망일까지로 정의하였다. 항암 치료 후 생기는 부작용은 WHO 분류법을 사용하여 평가하였다.

4) 연구방법 및 통계

본 연구의 일차적 목표는 치료 반응률의 평가이고 이차적 목표는 무진행 생존기간, 전체 생존기간 측정에 두었다. 생존기간의 산출은 Kaplan-Meier method를 이용하여 분석하였다.

결 과

총 25명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 연령분포는 26~69세로 중앙치가 56세이었으며 남녀의 비는 남자가 16명(64.0%), 여자가 9명(36.0%)이었다. 환자의 전신상태는 ECOG 1이 13명(52.0%), 2가 12명(48.0%)이었다. 조직학적으로는 편평 상피세포 암이 5명(20.0%), 선암이 16명(64.0%)였고, 비소세포 암이지만 조직형을 알 수 없는 환자가 4명(16.0%)이었다. 이전에 항암제 치료는 연구대상 모두가 과거에 cisplatin을 포함한 복합 항암 치료를 받았었으며 taxane 치료를 받은 환자가 19명(76.0%), gemcitabine과 vinorelbine 치료를 이전에 받았던 환자는 각각 15명(60.0%)과 18명(72.0%)이었다. ZD 1839 (Iressa[®]) 투여에 있어서 4차 치료로 사용된 경우가 7명(28.0%)이었고 나머지 18명(72.0%)은 3차 치료로 사용되었다.

대상 환자 25명 모두에서 반응의 평가가 가능하였는데 완전관해를 보인 환자는 없었으며 3예(12.0%)는 부분관해, 14예(56.0%)는 불변, 8예(32.0%)는 질병의 진행을 보여서 총 12.0%의 치료 반응률을 보였다. 완전관해, 부분관해와 불변까지 포함하는 질병 조절률은 68.0%였다. 관해를 보인 환자의 중앙 무진행 생존 기간은 3개월 (95% CI: 2.18~3.82), 중

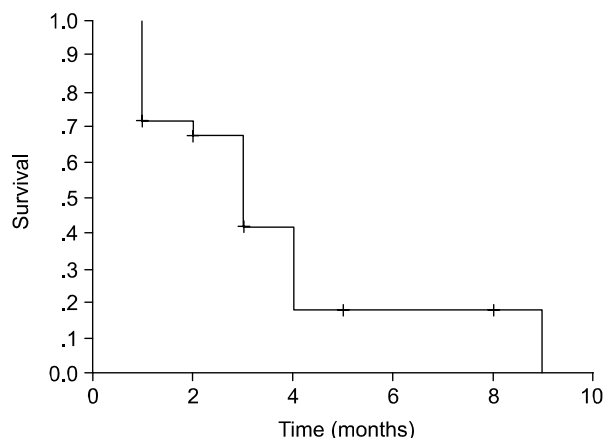


Fig. 1. Progression free survival of patients (N=25) with median survival of 3.0 months (95% CI 2.18~3.42).

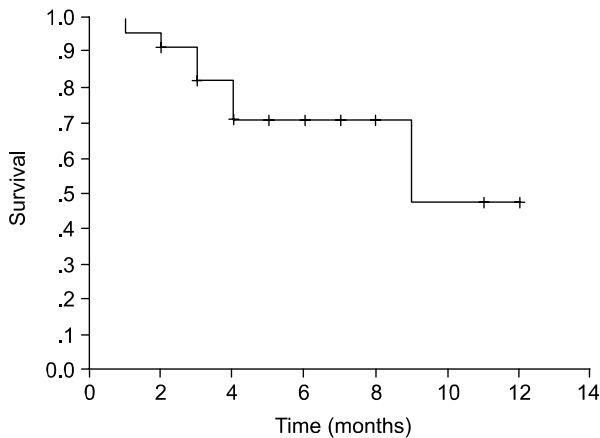


Fig. 2. Overall survival of patients (N=25) with median survival of 9.0 months (95% CI 6.75~11.22).

Table 1. Toxicities

Toxicity	WHO grade				
	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Hematologic toxicity					
Leukopenia	3 (12.0)	11 (44.0)	11 (44.0)	0 (0)	0 (0)
Anemia	7 (28.0)	16 (64.0)	2 (8.0)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	19 (76.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
Non hematologic toxicity					
Skin rash	6 (24.0)	10 (40.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	0 (0)
Diarrhea	15 (60.0)	6 (24.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0)
Nausea/vomiting	10 (40.0)	9 (36.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	0 (0)

양 전체 생존 기간은 9.0개월이었다(95% CI: 8.75~11.22, Fig. 1, 2).

부작용에 대한 평가는 혈액학적 독성과 비혈액학적 독성으로 나누어 평가하였는데 WHO기준으로 3/4도에 해당하는 백혈구, 혈소판 감소는 없었으며 3/4도의 빈혈도 관찰되지 않았다. 비혈액학적 부작용으로는 피부발진이 가장 흔하여 3도의 피부 병변이 1명(4%) 있었고 1도 2도가 각각 10명(40%), 8명(32%)로 전체 환자 중 76%에서 피부 발진이 조사되었다. 설사는 3도 이상이 한 명(4%)이었고 그 외에 36%의 환자가 1.2도의 설사 증상을 경험하였다. 오심 구토는 3도 이상이 3명에서 있었고 치료 중 전신 상태 악화로 치료를 중단한 경우는 없었으며, 이러한 치료 중 발생한 부작용

들은 약물치료 기간에 영향을 미치지 않는었다(Table 1).

고찰

절제가 불가능한 병기 IIIB~IV 비소세포 폐암의 경우, 항암제 치료는 주된 치료 방법의 하나이며 이 때 항암 치료의 목표는 증상의 완화와 생존기간의 연장이 된다. Cisplatin을 근간으로 하는 복합 항암제 치료가 비소세포 폐암 치료의 주류를 형성해 왔다(2). 오늘날의 치료경향은 cisplatin에 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan 등을 병합하여 투여하고 있는데 기존 치료와 비교하여 생존율과 삶의 질을 향상시키고 있으며, 부작용도 많이 경감되고 있다(3). 그러나 이러한 약제들을 조합하여 치료한 경우에도 재발이 흔하며 재발의 경우 반응률이 감소하는 등 진행성 폐암의 치료성적을 올리는 데는 한계가 있다.

최근에 molecular target agent로 개발된 ZD 1839는 tyrosine kinase를 차단함으로써 암세포의 증식, 성장, 전이, 혈관생성을 억제한다(8). Cisplatin-based chemotherapy에 불응인 환자를 대상으로 한 IDEAL-1 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung cancer-1) study에서 Iressa® 단독요법으로 18%의 환자에서 반응을 보였고(9) cisplatin과 taxane 등 최소 2가지 약제로 치료하고도 재발한 환자들을 대상으로 한 2상 연구 IDEAL-2에서도 12%의 반응률(10)을 보이는 등 진행된 재발성 비소세포 폐암치료를 새로운 가능성을 제시하고 있다. 특히, ZD-1839는 경구약제로 복용이 간편하며 기존 사용되었던 주사용 항암제에 비해 부작용이 경미(10)한 점을 고려한다면 수회의 항암제 사용 후 재발하여 전신상태가 저하된 환자들에게 더욱 도움이 되는 약제로 평가된다. 본 연구에서는 부분 관해율이 12.0%로 ZD-1839를 2차 치료제로 사용한 IDEAL-1의 반응률보다는 낮았지만 3차 치료제로 사용한 IDEAL-2의 반응률과는 유사하였다. 본 연구에서 대상 환자들의 대부분이 ZD 1839를 3차 또는 4차 치료약제로 이용한 것을 감안하면 치료에 반응한 환자들의 경우 기존에 사용한 항암제와는 다른 기전에 의하여 치료반응이 유발된 것으로 해석할 수 있다. Kris 등(10)은 기존에 사용한 항암제의 종류 수가 많을수록 오히려 반응률이 증가하는 것으로 보고하여, ZD 1839는 특히 기존 치료에 저항하여 재발한 경우 유용하게 이용될 수 있을 것으로 가능성을 보고하고 있다. IDEAL-1,2 연구 결과를 바탕으로 시행한 INTACT-1,2 (Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment) trial은 과거 항암 치료를 받지 않은 비소세포 폐암 환자를 대상으로 cisplatin을 근간으로 하는 복합약제와 ZD 1839를 병용 투여하는 방법과 대조군으로 항암 치료 단독군의 치료성적을 비교하였다. 그러나 INTACT 1, 2 두 임상

연구 모두에서 ZD 1839 추가는 환자의 반응률, 그리고 생존 기간 등을 증가시키지는 못하였다(11,12). 이러한 원인에 대한 분석으로 여러 가지 가설들이 대두되고 있으나 ZD 1839가 기존의 항암제들과 상이한 기전으로 작용하는 것으로 미루어 병용 항암제가 EGFR의 기능에 손상을 주어 ZD 1839효과를 감소시켰을 가능성도 제기되고 있다(13).

ZD 1839가 작용기전상 세포 살상능력보다는 세포정지 효과가 큰 만큼 10%대의 반응률에도 불구하고 질병진행 정지의 효과는 크다. IDEAL-2에서는 질병조절률을 42%로 보고하고 있으며(15), INTACT-2 조사에서 중앙 무진행 생존 기간은 5.3개월이었다(12). 실제로 본 연구에서도 부분관해와 불변을 포함한 질병 조절률의 경우 68%로 다수의 환자에서 질병의 진행을 억제시키는 효과를 가지며 중앙 무진행 생존 기간은 3.0개월이었다. 중앙 무진행 생존 기간은 기존의 문헌보다 짧은데 이러한 이유는 한 달 간격의 잦은 추적관찰 기간과 본 연구에서는 3차 또는 4차 치료 약제로 ZD 1839를 사용한 결과 약제의 저항 가능성이 높아져 중앙 무진행 생존 기간의 감소를 초래하였을 가능성 등을 원인으로 생각할 수 있다. 이러한 진행이 억제되는 기간 동안 환자들은 증상의 감소와 삶의 질의 향상을 경험하게 되는데 FACT-L, LCS 등을 통하여 증상과 삶의 질을 객관적으로 평가한 결과 많은 문헌에서 증상이 호전됨을 보고하고 있다(14~16).

ZD-1839의 치료 중 발생하는 독성은 경미하였다. 본 연구에서 3, 4도 이상의 혈액학적 독성은 전체 환자 중 한 건도 없었으며 그로 인하여 감염, 출혈 등의 심각한 동반 부작용도 없어 모든 환자에서 정해진 일정대로 치료가 가능하였다. 이는 IDEAL-1,2에서 3도 이상의 혈액학적 독성이 없었던 결과와 같으며 치료로 인한 골수억제는 적은 것으로 평가된다(14,15). ZD 1839 치료 중 발생하는 대표적인 부작용은 피부 발진과 설사로 전체 환자 중 76%에서 피부 발진을, 40%에서 설사 증상이 있었으나 대부분이 1/2도의 경미한 증상이었고 3/4도의 심각한 증세의 환자는 각각 1명씩이었으며 보존적인 치료로 증세의 완화를 보였다. IDEAL-1,2 조사에서 피부 발진의 경우 각각 48%, 61%로 조사되어 가장 흔히 발생하는 부작용이나(14,15), 본 연구에서는 그 비율이 더 높았다.

현재 ZD 1839의 임상적 유용성은 다각도로 연구가 진행되고 있으나, 이상의 결과를 종합한다면 항암제 치료에 실패한 비소세포 폐암 환자에서 ZD 1839는 비교적 안전하고 효과적인 약제로 생각된다.

항암 치료 후 재발한 비소세포 폐암치료에 ZD 1839는 환자의 순응도가 높고 안전한 치료 방법 중의 하나라 생각되며 질병의 진행을 억제시키는 효과가 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Cancer of the lung. In: De Vita Vt Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. sixth ed. Philadelphia, PA: Lippincot, 2001: 925-983.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;311:899-909.
- Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000;18:623-631.
- Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Livingston RB. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:2459-2465.
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Einhorn LH. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2000;18: 122-130.
- Kim C, Sohn JH, Kim JH, Kim SK, Kim YS, Chang J, Cho JY. Phase II study of topotecan and etoposide as second-line treatment in chemotherapy-refractory small-cell lung cancer. Cancer Res Treat 2002;35:334-338.
- David Raben, Barbara A. Helfrich, Dan Chan, Gary Johnson, Paul A. Bunn, Jr. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2002;29(Supplement 4):37-46.
- Mendelson J. Blockade of receptors for growth factors: an anticancer therapy-the fourth annual Joseph H Burchenal American Association of Cancer Research Clinical Research Award Lecture. Clin Cancer Res 2000;6:747-753.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G. Final results from a phase II trial of ZD 1839 (Iressa) for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:298a.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS. A phase II trial of ZD 1839 (Iressa) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum-and docetaxel based regimens (IDEAL 2). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:292a.
- Giaccone G, Johnson DH, Manegold C. A phase III clinical trial of ZD 1839 (Iressa) in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (INTACT-1). Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5):2.
- Johnson DH, Herbst R, Giaccone G. ZD1839 (Iressa) in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer

- (NSCLC): initial results from a phase III trial (INTACT-2). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):127.
13. Johnson DH. Gefitinib (Iressa) trials in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:S23-S28.
 14. Douillard J-Y, Giaccone G, Horai T. Improvement in disease-related symptoms and quality of life in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) treated with ZD1839 (Iressa) (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:299a (abstr 1195).
 15. Natale RB, Skarin AT, Maddox A-M. Improvement in symptoms and quality of life for advanced nonsmall cell lung cancer patients receiving ZD1839 ('Iressa') in IDEAL 2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:292a (abstr 1167).
 16. LoRusso PM, Herbst RS, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback D, Kaye S, Gianni L, Harris A, Bjork T, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Feyereislova A, Heyes A, Averbuch SD, Ochs J, Baselga J. Improvements in quality of life and disease-related symptoms in phase I trials of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in non-small cell lung cancer and other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:2040-2048.